

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dragana Marušić

RESPIRATORNI DISTRES SINDROM

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dragana Marušić

RESPIRATORNI DISTRES SINDROM

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc Ana Milardović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 26. lipnja 2019. u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci,  
pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

2. doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

3. doc. dr. sc. Sandra Peternel, dr. med.

Rad sadrži 50 stranica i 26 literaturnih navoda.

## Sadržaj rada

1.	Uvod .....	1
2.	Svrha rada.....	1
3.	Respiratorni distress sindrom kroz povijest .....	2
4.	Incidencija .....	3
5.	Rizični i zaštitni čimbenici .....	3
6.	Razvoj pluća .....	4
7.	Surfaktant .....	6
8.	Prilagodba novorođenčeta na ekstrauterini život.....	7
9.	Nedonošenost .....	8
10.	Genetski poremećaji sinteze surfaktanta .....	8
11.	Patofiziologija .....	9
12.	Klinička slika.....	12
13.	Dijagnostička obrada.....	13
14.	Klinički tijek.....	16
15.	Liječenje .....	17
15.1.	Antenatalna primjena kortikosteroida .....	18
15.1.1.	Povijest .....	18
15.1.2.	Mehanizam djelovanja.....	18
15.1.3.	Preporuke za antenatalnu primjenu kortikosteroida .....	19
15.1.4.	Učinkovitost antenatalne primjene kortikosteroida .....	22
15.1.5.	Potencijalni štetni učinci primjene kortikosteroida nakon 34. tjedna .....	24
15.1.6.	Primjena kortikosteroida .....	27
15.2.	Ventilacija pozitivnim tlakom .....	29
15.3.	Primjena surfaktanta .....	32
15.4.	Potporne mjere .....	34
15.5.	Komplikacije terapijskih postupaka .....	35
16.	Rasprava .....	36
17.	Zaključak .....	42
18.	Sažetak.....	43
19.	Summary .....	44
20.	Literatura .....	45
21.	Životopis.....	50

## Popis skraćenica i akronima

CI - interval pouzdanosti

CO<sub>2</sub> - ugljikov dioksid

FiO<sub>2</sub> - frakcija udahnutog kisika

FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet

IVH - intraventrikularna hemoragija

nCPAP - od eng. *Nasal continuous positive airway pressure*; nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

PPHN - od eng. *Persistent pulmonary hypertension in the neonate*; perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta

PVL - periventrikularna leukomalacija

RDS - respiratorni distres sindrom

RR - relativni rizik

SP - proteini surfaktanta

TTN - od eng. *Transient tachypnea in newborn*; prolazna tahipneja novorođenčeta

WHO – od eng. *World Health Organization*; Svjetska zdravstvena organizacija

## **1. Uvod**

Respiratorni distress sindrom (RDS) od ranije poznat pod nazivom hijalinomembranska plućna bolest (prema patoanatomskom nalazu) ili plućna hiposurfaktoza (prema glavnom etiološkom faktoru), klinički je sindrom obilježen međudjelovanjem strukturne nezrelosti pluća i nedostatka plućnog surfaktanta najčešće kao posljedice nedonošenosti (prematuriteta).

Napretkom u razumijevanju patofiziologije ovog fenomena i razvojem novih postupaka liječenja postignut je veliki iskorak u prepoznavanju rizičnih čimbenika, sprječavanju nastanka RDS-a, ali i uspješnijeg liječenja nastalog poremećaja s ciljem smanjenja rizika od mogućih dugoročnih posljedica.

## **2. Svrha rada**

Prema podacima iz dostupne literature broj prijevremeno rođene djece porastao je za oko trećinu u posljednjih 25 godina, a samim time povećava se i učestalost komplikacija povezanih s prijevremenim rođenjem kao i interes za razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih postupaka te stručnih smjernica uz koje bi ih se na vrijeme prepoznalo, preveniralo ili u krajnjoj liniji – liječilo. Budući da je RDS jedna od najčešćih komplikacija nedonošenosti i ima potencijalno letalan ishod, ali i velik broj mogućih komplikacija, svrha rada je ukazati na učestalost pojave RDS-a, njegovu kliničku sliku i težinu kliničkog tijeka zbog koje je nužno pravovremeno postavljanje ispravne dijagnoze kako bi se na vrijeme primijenilo sve dostupne dijagnostičke i terapijske postupke. Također, cilj je ukazati i na razlike u učestalosti, vremenu pojave i kliničkoj prezentaciji između RDS-a i drugih stanja koja se diferencijalno dijagnostički moraju isključiti u trenutku razvoja kliničke slike respiratornog distresa u novorođenčeta.

### **3. Respiratorni distress sindrom kroz povijest**

Iako se RDS pojavljivao i godinama ranije, događaj koji je pokrenuo silna istraživanja u tom području bila je smrt Patricka Bouviera Kennedyja, četvrtog sina poznatog američkog predsjednika Johna F. Kennedyja koji je rođen hitnim carskim rezom 1963. godine, pet i pol tjedana prije termina (u 34. tjednu gestacije) s porođajnom masom od 2110 grama, a preminuo je tijekom drugog dana života od posljedica razvijenog RDS-a (1). Sličnu sudbinu u to vrijeme dijelilo je i oko 25 000 novorođenčadi godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama, od kojih je čak 10 000 umiralo zbog još uvijek nedovoljno razvijene neonatalne skrbi (1) i nedostatka neonatalnih respiratora, ali i nepotpunog razumijevanja patofiziologije samog procesa. Potaknuti navedenim događanjima, započinje se temeljitije istraživati RDS i danas priča ide u potpuno drugačijem (pozitivnijem) smjeru unatoč tome što broj prijevremeno rođene djece od 1960.tih godina kontinuirano raste. Danas, RDS odnosi život oko 700 nedonoščadi godišnje i u puno manjoj gestacijskoj dobi nego što je to bilo u slučaju Patricka B. Kennedyja, a danas se gotovo sva djeca njegove gestacijske dobi oporavljaju od RDS-a (1).

Mary Ellen Avery, liječnica koja je godinama radila u rađaonici u Bostonu i imala pristup obdukcijama nedonoščadi preminule od hijalinomembranske plućne bolesti na čijim je plućima primijetila nedostatak rezidualnog zraka, potaknuta tim nalazom odlučila je izmjeriti površinsku napetost u plućima preminule nedonoščadi. Daljnjim istraživanjem, zajedno s grupom znanstvenika uočeno je da u plućima nedostaje pjenušave tekućine koja bi smanjivala površinsku napetost - surfaktanta. Znanstvenici Avery i Mead 1959. objavili su rezultat svojih istraživanja u američkom časopisu *American Journal of Diseases of Childhood*, a povećanu pažnju dobili su tek nakon nesretnog događaja obitelji Kennedy nakon kojeg se intenziviraju istraživanja i 1970. godine susreću pedijatra iz Japana Tetsuro Fujiwaru koji je (potaknut prethodnim istraživanjima M.E.

Avery) godinama radio na pokušaju dobivanja surfaktanta koji bi se mogao primjeniti kod oboljele nedonoščadi koristeći se u početku ovčjim plućima za dobivanje surfaktanta jer se proučavajući te životinje uvidjelo da steroidna sekrecija ne potiče samo započinjanje poroda nego je i signal koji potiče sintezu i sekreciju surfaktanta u plućima (2). Upravo ta istraživanja dovela su do početka nove ere u liječenju RDS-a primjenom egzogenog surfaktanta koji je odobrenje za kliničku primjenu dobio 1990. godine, ali i izuzetnog napretka u prevenciji zbog antenatalne primjene kortikosteroidne terapije (1).

#### **4. Incidencija**

Respiratorni poremećaji jedan su od najčešćih uzroka morbiditeta i mortaliteta u novorođenačadi. Incidencija respiratornog distresa u razvijenim zemljama varira između 2 do 3,9%, dok se u nerazvijenim zemljama taj postotak penje čak i do 8% (3) i povezan je s predisponirajućim (rizičnim) čimbenicima kao što su spol, gestacijska dob i porođajna masa. S obzirom na veliki napredak u terapijskim postupcima zahvaljujući kojima se omogućava preživljenje nedonoščadi ekstremno ili izrazito niske gestacijske dobi, očekivano se pojavljuje i veći broj komplikacija nedonošenosti od kojih je RDS na prvom mjestu. Kad govorimo o incidenciji u usporedbi s porođajnom masom, javlja se u 86% slučajeva kod nedonoščadi mase 500-750 grama, 79% mase 751-1000 grama, 48% mase 1001-1250 grama te 27% mase 1251-1500 grama (4).

#### **5. Rizični i zaštitni čimbenici**

Rizik od razvoja RDS-a povećava se obrnuto proporcionalno gestacijskoj dobi, a osim nedonošenosti, povećan rizik imaju i novorođenčad muškog spola, novorođenčad majki oboljelih od šećerne bolesti zbog hiperinzulinemije koja inhibira sintezu surfaktanta, u novorođenčadi pripadnika bijele rase, trudnoće s razvojem korionamnionitisa, elektivnog carskog reza (izostajanje fiziološke steroidne hipersekrecije), perinatalne asfiksije (koja dovodi do oštećenja pneumocita tipa



II sa smanjenom mogućnošću sinteze surfaktanta), pozitivne obiteljske anamneze (nasljedni genetski poremećaji s mutacijama gena koji sudjeluju u sintezi pojedinih komponenata surfaktanta) te višeploidne trudnoće (4,5,6).

Osim rizičnih, postoje i čimbenici koji smanjuju rizik od razvoja RDS-a, a neki od njih su kronični intrauterini stres (stimulacija sinteze steroida u ranijoj fazi koji endogeno ubrzavaju maturaciju pneumocita tipa II, sintezu i sekreciju surfaktanta), rjeđe se pojavljuje i u novorođenčadi rođene nakon dugocureće plodove vode, iz trudnoća s intrauterinim zastojem rasta kao i majčine hipertenzije, odnosno trudnoće komplicirane preeklampsijom ili eklampsijom, kao i novorođenčadi trudnica ovisnih o narkoticima (4).

## **6. Razvoj pluća**

Kako je već napomenuto u uvodu, jedan od primarnih uzroka nastanka RDS-a upravo je nedostatak plućnog surfaktanta čija je sinteza i izlučivanje usko povezana s gestacijskom dobi. U nastavku će pobliže biti opisane pojedine faze normalnog razvoja (7,8) fetalnih pluća koje su potrebne za razumijevanje uzroka nastanka RDS-a.

- Embrionalni period - razdoblje je u kojem se pojavljuje prva osnova pluća odvajanjem dišnog divertikuluma od prednjeg crijeva s otprilike 26 dana gestacije (4.-5. tjedan) iz kojeg započinje grananje dvaju bronhalnih ogranaka koji predstavljaju osnove za budući lijevi i desni glavni bronh (oko 33. dana gestacije)
- Pseudoglandularni period – razdoblje je od 5. do 16. tjedna gestacije u kojem se razvija 15 do 20 generacija ogranaka počevši od segmentalnih bronha sve do terminalnih bronhiola, a na kraju navedene faze dišni su putevi obloženi nediferenciranim epitelnim stanicama kuboidnog oblika bogatih glikogenom, čije sazrijevanje započinje centrifugalno – od

proksimalnih prema distalnim dišnim putevima oko kojih se nalazi tanki mezenhim s rijetkim krvnim žilama (7,8)

- Kanalikularni period – obuhvaća razdoblje od 16. do 25. tjedna gestacije i predstavlja fazu tranzicije, odnosno prilagodbe na ekstrauterini život stvaranjem uvjeta za buduću izmjenu plinova nastankom respiratornih bronhiola, zgušnjavanjem i stanjivanjem mezenhima te pojačanom vaskularizacijom što dovodi do stapanja (fuzije) kapilarne membrane i bazalne membrane epitelnih stanica dišnih puteva i nastanka alveolokapilarne membrane. Oko 20. tjedna gestacije diferencijacijom kuboidnih epitelnih stanica razvijaju se pneumociti tipa II s intracitoplazmatskim lamelarnim tjelešcima bogatih glikogenom čije prisutstvo upućuje na početak sinteze surfaktanta iz zaliha glikogena spomenutih tjelešaca (7,8)
- Sakularni period – obilježen je razvojem respiratornog dijela bronhopulmonalnog stabla (alveolarizacijom) izrastanjem primarnih septi koje dijele respiratorne bronhiole na manje podjedinice - alveolarne sakuluse. Na početku navedenog razdoblja alveola nema, ali se opisanim procesom pred kraj ovog razdoblja (s 32 tjedna gestacije) njihov broj poveća na 50 do 150 milijuna i nastavlja se povećavati i do dvije godine nakon rođenja te potencijalno doseže i do 300 milijuna kod odraslih (7,8)
- Alveolarna faza obilježena je nastankom diferenciranih alveola s razvijenim endotelno-epitelnim (kapilarnim) odnosima tijekom 8. mjeseca gestacije, a proteže se i u rano djetinjstvo (7,8)

Rađanje u doba nerazvijenih pneumocita tipa II onemogućava pravovremenu i adekvatnu sintezu surfaktanta te je iz svega navedenog jasno zašto je nedonošenost glavni čimbenik rizika za razvoj RDS-a.

## 7. Surfaktant

Surfaktant je površinski aktivan, složeni spoj sastavljen od lipida (90%) i proteina (oko 10%) čija je glavna uloga smanjivanje površinske napetosti između zraka i tekućine na alveolarnoj površini. Površinska napetost nastaje međusobnim privlačenjem molekula vode (u dodiru sa zrakom) koje u tankom sloju priliježu uz alveolarnu stijenku s tendencijom zauzimanja što manje površine (9).

70% od ukupne lipidne komponente surfaktanta čine različite vrste fosfatidilkolina unutar kojih najveći dio zauzima nezasićeni palmitoilfosfatidilkolin (lecitin). Dosad su identificirana 4 surfaktant specifična proteina (SP), a uključuje hidrofobnu (surfaktant proteine B i C – SP B i SP C) i hidrofilnu komponentu (surfaktant proteine A i D – SP A i D) čija uloga još uvijek nije u potpunosti istražena (9,10). Također, važan protein u procesu sinteze i izlučivanja surfaktanta je i ABCA3, transmembranski protein u membrani lamelarnih tjelešaca koji omogućava transportiranje stvorenog fosfatidilkolina u lamelarna tjelešca unutar kojih se onda stapaju s proteinima tvoreći funkcionalni surfaktant (11).

Prvi korak u nastanku surfaktanta jest sinteza lipida (fosfatidilkolina) u zrnastom endoplazmatskom retikulumu pneumocita tipa II koji zatim budu preko Golgijevog aparata transportirani do lamelarnih tjelešaca. Kompleksi stvorenih lipida i proteina surfaktanta SP-B i SP-C formiraju se unutar lamelarnih tjelešaca i zatim se smještaju na apikalnu stranu pneumocita te se procesom egzocitoze otpuštaju u alveole (9). Rasplitanjem lamelarnih tjelešaca unutar alveola kompleksi surfaktanta formiraju nizove lipoproteina (koji uključuju i SP-A, SP-B, SP-C i fosfolipide) čijim širenjem po alveolarnoj površini (djelovanjem hidrofobnih SP-B i C te umetanjem hidrofilne glave fosfatidilkolina između molekula vode) dolazi do smanjenja površinske napetosti i tendencije alveola da kolabiraju na kraju ekspirija. Završetkom opisanog procesa, surfaktant se endocitotičkim

multivezikularnim tjelešcima unosi natrag u stanicu (pneumocite tipa II) te se pohranjuje i iskorištava za resintezu surfaktanta (9).

## **8. Prilagodba novorođenčeta na ekstrauterini život**

Sam porod zahtijeva vrlo brzu seriju fizioloških promjena kako bi se novorođenče prilagodilo na prelazak s intrauterinog na ekstrauterini život. Najveće promjene događaju se u kardiorespiratornom sustavu koje obuhvaćaju (9):

- „istiskivanje“ tekućine u plućima u zamjenu za zrak
- početak spontanog disanja
- smanjenje otpora i povećanje protoka krvi kroz plućnu cirkulaciju
- povećanje otpora u sistemnoj cirkulaciji

Sve navedene promjene odvijaju se zahvaljujući porastu neonatalnog parcijalnog tlaka kisika ( $\text{PaO}_2$ ) s 25 na 60-80 mmHg već u prvim minutama života (9).

Iako gotovo 90% novorođenčadi uspješno prebrodi prilagodbu na ekstrauterini život, 10% zahtijeva posebne potporne mjere nakon rođenja (9). Najčešće se poteškoće uočavaju kod novorođenčadi oslabljene plućne funkcije zbog retencije tekućine ili npr. opstrukcije dišnih puteva uzrokovane kongenitalnim anomalijama. Prilagodba na ekstrauterini život složen je i zahtjevan proces za terminsku novorođenčad koja je na neki način već pripremljena na tranziciju iz intrauterinog na ekstrauterini život, no ova skupina procesa, koji spadaju među fiziološke i očekivane mogu biti dodatno otežani i usporeni kod nedonoščadi upravo radi njihove nezrelosti što povećava rizik od pojave komplikacija nedonošenosti kao što je i RDS.

## **9. Nedonošenost**

Zbog nezrelosti pluća nedonoščeta, a time i smanjene mogućnosti za izlučivanje dovoljne količine surfaktanta, problem nastaje ne samo zbog količinskog nedostatka, nego i zbog značajnijih strukturalnih i funkcionalnih odstupanja u odnosu na surfaktant donošenog novorođenčeta.

Uspoređujući sastav i kvalitetu surfaktanta donošenog novorođenčeta i nedonoščeta, surfaktant nezrelih pluća sadržava veće količine fosfatidilinozitola (donošeno novorođenče 2%, nedonošče i do 10%), manju količinu fosfatidilglicerola (1% u odnosu na 10% donošenog novorođenčeta) te manji udio proteina u odnosu na lipide (9).

Prisutnost surfaktanta uočava se prvi put oko 20. tjedna gestacije kad se unutar epitelnih stanica dišnih puteva počinju pojavljivati lamelarna tjelešca. Marker za procjenu zrelosti fetalnih pluća su osim broja lamelarnih tjelešaca i fosfatidilglicerol (koji se u 35. tjednu gestacije počinje pojavljivati u amnijskoj tekućini) te omjer lecitin/sfingomijelin (9).

## **10. Genetski poremećaji sinteze surfaktanta**

Nedonošenost koja sa sobom nosi i strukturnu i funkcionalnu nezrelost plućnog parenhima što rezultira smanjenom količinom funkcionalnog surfaktanta, najčešći je uzrok nastanka RDS-a. Međutim novorođenče, ne nužno nedonošče, koje ima genetski poremećaj s posljedičnom disfunkcionalnom sintezom pojedinih komponenata surfaktanta može se, također, klinički manifestirati RDS-om. Mutacija ABCA3 gena najčešći je genetski poremećaj u sintezi surfaktanta, a ranije je spomenuto da je uloga ABCA3 gena sinteza transmembranskog proteina koji se nalazi u membrani lamelarnih tjelešaca koja su skladišta stvorenog surfaktanta (11). Mutacija tog gena na 18. kromosomu ima široki spektar kliničkih prezentacija, a jedna od njih upravo je i RDS, stoga kod novorođenčadi treba osim ranije opisanih uzroka u diferencijalnoj dijagnozi pomisliti i na ove rijetke, ali ipak opisane uzroke RDS-a, češće upravo u situacijama kad na standardnu terapiju za

RDS ne dolazi do očekivanog odgovora ili se stanje pogoršava unatoč svim primijenjenim terapijskim postupcima. Osim ABCA3 mutacije, opisane su i SFTPB (autosomno recesivne) mutacije koje dovode do potpunog nedostatka SP-B proteina i prisutne su u područjima sjeverne Europe, autosomno dominantne SFTPC s funkcionalnim nedostatkom SP-C proteina te mnoge druge (11).

## **11. Patofiziologija**

Kao što je već ranije spomenuto, primarni uzrok nastanka RDS-a jest kvantitativni nedostatak surfaktanta, ali i njegova kvalitativna manjkavost (ovisna o gestacijskoj dobi) što dovodi do neadekvatnog smanjivanja površinske napetosti pluća s nestabilnošću na kraju ekspirija i smanjenom rastezljivošću plućnog parenhima.

Zbog nedostatka surfaktanta, na kraju ekspirija dolazi do kolapsa plućnih alveola i nastanka difuznih atelektaza što vodi razvoju hipoksemije zbog poremećaja (nesrazmjera) omjera ventilacije i perfuzije. Kolaps alveola i difuzne atelektaze povećavaju potrebu za višim tlakovima koji bi uspijevali otvoriti kolabirane alveole i održavati ih otvorenima na kraju ekspirija. Ova se pojava može opisati i LaPlaceovim zakonom prema kojem je tlak (P) koji je potreban da bi sferu održao otvorenom proporcionalan površinskoj napetosti (T) i obrnuto proporcionalan s radijusom (R) te sfere –  $P=2T/R$ . Na kraju ekspirija, alveolarni radijus je malen, a površinska napetost velika što (prema formuli) znači da tlak koji bi takve alveole držao otvorenima mora biti visok, a ako se takav uvjet ne može postići, dolazi do kolapsa alveola i nastanka difuznih atelektaza što je slučaj u nedostatku surfaktanta (9).

Inflamatorna komponenta u patogenezi RDS-a opisana je na animalnim modelima gdje je uočeno pojačano nakupljanje neutrofila u plućima i razvoj plućnog edema (9). Nastankom atelektaza dolazi do oštećenja respiratornog epitela dišnih puteva, ali i endotela alveolarnih kapilara i aktivacije

upalnog odgovora posredovanog citokinima. Dodatno oštećenje kasnije može biti prouzročeno terapijskim postupcima kao što su primjena neadekvatne ventilacije pozitivnim tlakom i prekomjerna izloženost kisiku. Osim kvantitativnog manjka surfaktanta, opisane pojave pogoduju nastanku plućnog edema (nakupljanjem tekućine bogate proteinima) što dodatno pogoršava stanje ubrzanom deaktivacijom malih količina stvorenog surfaktanta (9).

Tri su razloga koja dovode do nastanka plućnog edema u razvoju RDS-a (9):

- inflamatorni odgovor na oštećenje respiratornog epitela
- reducirana apsorpcija tekućine u plućima - u fetusa (intrauterino), posredstvom kloridnih kanala, transudat biva transportiran u potencijalne zračne prostore. U fazi prilagodbe fetusa na ekstrauterini život, dolazi do preokreta plućne funkcije iz sekretorne u apsorptivnu kad se aktivacijom natrijevih kanala (ENaC) apsorbira stvorena tekućina, no ekspresija natrijevih kanala ovisna je o gestacijskoj dobi kao i ranije spomenuta sinteza surfaktanta, pa možemo zaključiti da će u nedonoščeta doći do retencije tekućine u plućima
- smanjeno izlučivanje urina – dodatno doprinosi retenciji tekućine u novorođenčadi s RDS-om prvih nekoliko dana što dodatno pogoršava plućni edem, no u fazi oporavka, drugog do četvrtog dana dolazi do spontane pojačane diureze koja je zatim praćena i poboljšanjem respiratorne funkcije.

Osim što nedonošenost sa sobom nosi smanjenu sintezu surfaktanta s funkcionalnim i strukturnim manjkavostima u odnosu na donošeno novorođenče, prisutni su i dodatni faktori koji doprinose ranijoj inaktivaciji ionako malih količina prisutnog surfaktanta.

Aspiracija mekonija ili krv unutar alveola narušavaju aktivnost stvorenog surfaktanta skraćujući vrijeme njegove aktivnosti. Produkti aktivacije upalnog odgovora i edem bogat proteinima

pogoduju nastanku vezikularne (inaktivne) forme surfaktanta što dodatno mogu pogoršati i oksidativni te mehanički stres koji nastaju primjenom mehaničke ventilacije s visokim plućnim volumenima (*tidal volume*) i nedostatkom pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP – positive end-expiratory pressure) (9).

Upravo nastankom atelektaza dolazi do smanjene rastezljivosti plućnog parenhima (*lung compliance*), povećanja otpora protoku zraka u dišnim putevima i smanjenja plućnih volumena (funkcionalnog rezidualnog kapaciteta - FRC), ali svemu navedenom dodatno pridonose i nastanak opisanog plućnog edema i upale.

Zbog nesrazmjera ventilacije i perfuzije, dio krvi prolazi i kroz neventilirane dijelove plućnog parenhima, ravija se intrapulmonalni desno-lijevi pretok te posljedična hipoksemija. Minutna ventilacija može biti održana ili čak povećana, no alveolarna ventilacija je smanjena zbog kolapsa većeg broja alveola. Rezultat smanjene alveolarne ventilacije uočava se kao porast parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida (CO<sub>2</sub>) arterijske krvi (hiperkapnija) uz razvoj respiratorne acidoze. Nastala hipoksija i acidoza dovode do vazokonstrikcije plućnih krvnih žila, oštećenja alveolokapilarnog integriteta te nastanka plućne hipertenzije koja dodatno pogoršava perfuziju alveola, a istovremeno dovodi i do nastanka ekstrapulmonalnih desno-lijevih pretoka (kroz otvoreni *foramen ovale* i *ductus arteriosus*) što dodatno pogoršava postojeću hipoksiju i hiperkapniju. Oštećenje alveolokapilarne membrane povećava njenu propusnost što u konačnici dovodi do eksudacije proteina plazme u alveolarne prostore koji ometa aktivnost stvorenog surfaktanta (9).

Oštećenje miokarda koje se može pojaviti kao jedna od posljedica razvijene hipoksije može rezultirati razvojem hipotenzije koja u kombinaciji s hipoksijom dovodi do smanjene tkivne perfuzije i prelaska s aerobnog na anaerobni metabolizam s pojačanim otpuštanjem laktata (9), a



time i razvoja metaboličke acidoze koja dodatno produbljuje od ranije prisutnu respiratornu acidozu.

## **12. Klinička slika**

Uobičajeno se znakovi razvoja RDS-a pojavljuju već u prvim minutama života novorođenčeta, no poznato je da se znakovi mogu razviti i s latencijom od nekoliko minuta do čak nekoliko sati nakon poroda, tzv. *Honeymoon period*.

Znakovi razvoja RDS-a su (9,12) su tahipneja 60-100/min, korištenje pomoćne respiratorne muskulature, širenje nosnih krila koje odražava aktivaciju pomoćne respiratorne muskulature kako bi se smanjio otpor protoku zraka kroz dišne puteve, kimanje glavicom kao znak korištenja pomoćne respiratorne muskulature, ekspiratorni zvižduci (zbog protoka zraka kroz djelomično zatvoren glotis) i tiho stenjanje. U ekstremnim slučajevima, zbog još uvijek neokoštalog prsnog koša pojavljuju se inspiratorne retrakcije međurebrenih (interkostalnih) prostora, sternuma i ksifoida, juguluma i supraklavikularnih jama uz istovremeno izbočenje meke trbučne stijenke (*fenomen ljuljačke*) zbog visokih intratorakalnih tlakova koji su potrebni kako bi se savladao i proširio smanjeno rastezljiv plućni parenhim i kako bi se ponovno otvorile već kolabirane alveole. U ranim fazama koža novorođenčeta može biti ružičasta, no progresijom nastupa cijanoza zbog intra i ekstratorakalnih desno-lijevih pretoka najprije na ekstremitetima, a kasnije generalizirano. Na početku dijete motorički i mimikom reagira na podražaje, pogoršanjem bolesti i respiratorne insuficijencije dijete leži apatično u potpunosti zaokupljeno borbom za kisik (zrak), a u kasnijim fazama disanje je sve površnije radi nedostatka energije i zamora te su krize prestanka disanja sve češće i dužeg trajanja (apnoičke krize).

Tijekom fizikalnog pregleda, auskultatorno je nad plućima difuzno oslabljen šum disanja, katkad uz prisutnost finih krepitacija na kraju inspirija, slabo je palpabilan periferni puls, a uočljivi su i edemi na dorzumu šaka i stopala radi povećane vaskularne propusnosti te oligurije (anurije) (9).

### **13. Dijagnostička obrada**

- Radiogram grudnih organa

Radiogram grudnih organa standardna je pretraga u obradi novorođenčadi sa sumnjom na RDS. Karakteristično, na njemu se uočava smanjen plućni volumen te difuzni retikulogranularni crtež sa slikom mliječnog stakla i zračnim bronhogramima što nastaje kao rezultat kontrasta između alveolarnih atelektaza te alveola i većih dišnih puteva ispunjenih zrakom. U uznapredovaloj fazi pluća na radiogramu mogu davati sjenu mekih česti i stapati se sa sjenom medijastinuma. Pneumotoraks nije uobičajen nalaz na početnom radiogramu (učinjenim inicijalno, u ranoj fazi razvoja RDS-a), ali se može uočiti u kasnijim fazama kad dođe do poboljšanja rastezljivosti plućnog parenhima i smanjenja otpora u dišnim putevima (9).

- Ultrazvuk srca

Ultrazvuk (ehokardiografiju) srca trebalo bi učiniti kod novorođenčadi kod kojih nakon primjene terapije i ventilacije ne dolazi do poboljšanja plućne funkcije (hipoksemija perzistira) i regresije promjena na radiogramu grudnih organa kako bi se isključila kongenitalna srčana greška i plućna hipertenzija novorođenčeta (13) kao potencijalnog uzroka respiratornog distresa.

- Laboratorijski nalazi (9)

Plinskom analizom arterijske krvi nađe se hipoksemija koja obično dobro odgovara na primjenu kisika, parcijalni tlak CO<sub>2</sub> obično je unutar referentnih vrijednosti ili blago povišen, no u slučaju pogoršanja bolesti se značajnije povisuje – respiratorna acidoza. U slučaju progresije bolesti dolazi

i do razvoja hiponatrijemije zbog retencije tekućine (smanjena diureza), a hipoksemija i tkivna hipoksija vode organizam prema anaerobnom metabolizmu, razvoju laktacidemije koja čini metaboličku komponentu acidoze.

Za postavljanje dijagnoze RDS-a potrebno je uočiti karakterističnu kliničku sliku u prijevremeno rođenog djeteta kao i razvoj progresivne respiratorne insuficijencije (korištenje pomoćne respiratorne muskulature, tahipneju i povećanu potrebu za kisikom) u prvih nekoliko sati nakon rođenja s ranije opisanim promjenama na radiogramu grudnih organa te laboratorijskom analizom plinova arterijske krvi.

Ovakve karakteristične promjene koje se uočavaju prilikom razvoja RDS-a vrlo često nisu jasno izražene i istovremeno prisutne zbog intervencija koje se danas poduzimaju sve ranije kako bi se prevenirao nastanak RDS-a, a uključuju antenatalnu primjenu kortikosteroida, nCPAP-a ili PEEP-a kako bi se osigurali normalni plućni volumeni što može dovesti do toga da novorođenčad ekstremno niske porođajne težine (<1000 g) ne mora uvijek razviti sve karakteristične znakove, laboratorijske i rentgenske promjene za RDS, no činjenica je da su u najvećoj su opasnosti za kasniji razvoj bronhopulmonalne displazije kao posljedice preboljelog RDS-a (13).

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze razna stanja koja dovode do respiratornog distresa, no od RDS-a (plućne hiposurfaktoze) se razlikuju po kliničkoj slici, promjenama na radiogramu grudnih organa kao i tijeku same bolesti i njenim komplikacijama, a neke od njih su:

- Prolazna tahipneja novorođenčadi (TTN; *Transient tachypnea of the newborn*) koja se u odnosu na RDS uočava u zrelije novorođenčadi (rođenih u terminu ili najčešće između 34. i 37. tjedna gestacije, kao i novorođenčadi nakon elektivnog carskog reza) te ima blažu kliničku sliku s početkom unutar dva sata nakon rođenja, s bržim oporavkom gdje zaista

rijetki slučajevi zahtijevaju primjenu mehaničke ventilacije. Novorođenčad katkad ima znakove retrakcije interkostalnih prostora, širenja nosnih krila i stenjanja te cijanoze koja se brzo ispravlja niskim koncentracijama kisika (9,13).

- Bakterijska pneumonija – upravo radi sličnosti i preklapanja nalaza na radiogramu grudnih organa i kliničke slike, za razlikovanje dvaju entiteta kod sumnje na moguću infekciju, potrebno je započeti s empirijskom primjenom antibiotika (prateći razvoj bolesti i promjene u kliničkoj slici koje bi ukazivale na potencijalnu infekciju) (9)
- Pneumotoraks koji može biti izoliran, povezan s drugim poremećajima ili komplikacija RDS-a (9)
- Cijanotične kongenitalne srčane greške – u takvih se pacijenata u slučaju razvoja respiratornog distresa uočava blaža klinička slika uz najčešće odsutne za RDS karakteristične retikulogranularne promjene na radiogramu grudnih organa. U slučajevima kad unatoč primjeni terapije (surfaktanta) i ventilacije ne dolazi do poboljšanja respiratorne funkcije i regresije promjena na radiogramu, indiciran je ultrazvuk srca novorođenčeta kojim možemo potvrditi ili isključiti i (strukturnu) srčanu grešku i perzistentnu plućnu hipertenziju (9)
- Intersticijska plućna bolest – u neonatalnom periodu mogu se manifestirati intersticijske i difuzne bolesti pluća koje uključuju i genetske poremećaje obilježene disfunkcijom surfaktanta, poremećaje rasta i razvoja pluća te intersticijske glikogenoze (9)
- Perzistentna plućna hipertenzija (PPHN; *Persistent pulmonary hypertension*) češće se pojavljuje u novorođenčadi rođene u terminu i karakterizirana je razvojem cijanoze i tahipneje (13)
- Kongenitalna dijafragmalna hernija

- Traheozofagealna fistula
- Cistična adematozna malformacija

#### **14. Klinički tijek**

Simptomi RDS-a pojavljuju se netom nakon poroda i imaju tendenciju pogoršavanja unutar prvih 12 do 24 sata s postupnim zatajivanjem periferne cirkulacije (9). Periferna vazokonstrikcija u težim oblicima RDS-a dovodi do pojave sivoblijede boje kože, oligurije i edema, progresijom bolesti apneje se javljaju u sve kraćim intervalima sa sve dužim trajanjem, a disanje je praćeno maksimalnim angažmanom pomoćne respiratorne muskulature. Tahipneja nestaje napretkom iscrpljenosti djeteta, stišava se stenjanje, a zbog pojave hipoksije i ishemije mozga u tom teškom kliničkom tijeku moguća je i pojava konvulzija (12).

Primjenom dostupnih terapijskih postupaka (nCPAP-a u blažim ili mehaničke ventilacije i surfaktanta u težim oblicima) tijekom 48 do 72 sata dolazi do ublažavanja simptoma i poboljšanja stanja novorođenčeta (9) što se dijelom može zahvaliti i učinku steroidima stimulirane endogene produkcije surfaktanta koji se započinje lučiti upravo tijekom drugog postnatalnog dana. Treba naglasiti da je za endogenu sintezu surfaktanta potrebno osigurati normalan pH krvi, tjelesnu temperaturu i perfuziju pluća, a njegovu sintezu i sekreciju otežavaju stanja poput asfiksije, hipoksemije, hipovolemije i hipotenzije (12). Poboljšanje plućne funkcije praćeno je i uspostavom diureze koja je marker poboljšanja stanja nedonoščeta. Teški oblici RDS-a mogu kao posljedicu imati razvoj bronhopulmonalne displazije s rekurentnim ekspiratornim zvižducima, razvojem astme te češćim hospitalizacijama kasnije tijekom života.

## 15. Liječenje

S obzirom da incidencija i rizik od razvoja RDS-a rastu obrnuto proporcionalno gestacijskoj dobi, najučinkovitiji način prevencije bio bi spriječiti prijevremeni porod i na taj način umanjiti mogućnost nastanka RDS-a zbog manjka surfaktanta. No, vrlo često je prijevremeni porod teško predvidjeti, a u onim slučajevima kad dođe do pojave povećanog rizika od prijevremenog porođaja potrebno je usmjeriti pažnju na što bolju pripremu nezrelog novorođenčeta na tranziciju i prilagodbu za prelazak s intrauterinog na ekstrauterini život antenatalnom primjenom kortikosteroida, po rođenju ranom ventilacijom pozitivnim tlakom, i onda kad je to potrebno, egzogenom primjenom surfaktanta, no unatoč svojoj primijenjenoj terapiji može doći do razvoja akutnih i kroničnih komplikacija ovog stanja.

Dvije su skupine mjera (terapijskih postupaka) koje se primjenjuju kod novorođenčadi s RDS-om (14):

- Specifične intervencije usmjerene na primjerenu ventilaciju i oksigenaciju:
  - Antenatalna primjena kortikosteroida
  - Opskrba novorođenčeta ventilacijom pozitivnim tlakom
  - Egzogen primjena surfaktanta
- Potporne (nespecifične) mjere koje nastoje poboljšati metabolički i kardiorespiratorni status novorođenčeta te reducirati druge rizične čimbenike koji bi mogli usporiti oporavak i povećati rizik od komplikacija RDS-a

## **15.1. Antenatalna primjena kortikosteroida**

### **15.1.1. Povijest**

1972. godine autori Liggins i Howie (15) objavili su kako antenatalna primjena kortikosteroida smanjuje i incidenciju i težinu RDS-a što je kasnije potvrđeno brojnim drugim istraživanjima te je danas primjena kortikosteroida dio algoritma u prevenciji RDS-a.

### **15.1.2. Mehanizam djelovanja**

Antenatalnom primjenom kortikosteroida ubrzava se maturacija pneumocita tipa I i II što strukturnim i biokemijskim promjenama povećava plućne volumene i olakšava izmjenu plinova. Ubrzano sazrijevanje pneumocita tipa II dovodi do ranije aktivacije enzimskih sustava unutar stanice zaslužnih za sintezu fosfolipida i proteina te njihovo spajanje i otpuštanje endogeno stvorenog surfaktanta. Osim djelovanja na pneumocite, inducira se aktivnost antioksidativnih enzima fetalnih pluća i povećava se ekspresija gena odgovornih za epitelne natrijeve kanale (ENaC) koji igraju važnu ulogu u apsorpciji tekućine prisutne u intraalveolarnim prostorima intrauterino i rano nakon rođenja (15).

Iako antenatalna primjena kortikosteroida ima svoje mnogobrojne prednosti i učinke važne za pripremu novorođenčeta za ekstrauterini život, važno je naglasiti da je za potpuni učinak potrebno dosegnuti određeni stupanj razvoja pluća kako bi uopće došlo do odgovora na primjenu kortikosteroida i kako bi doveli do očekivanog pozitivnog ishoda.

Randomizirane studije pokazale su da antenatalna primjena kortikosteroida (u odnosu na primjenu placeba ili bez ikakvih postupaka) dovodi do:

- redukcije pojavnosti RDS-a
- redukcije srednje teških i teških oblika RDS-a

- redukcije potrebe za primjenom mehaničke ventilacije

Međutim, treba napomenuti da je terapija bila najuspješnija kod prijevremeno rođene djece koja su rođena više od 1 i manje od 7 dana nakon primjene kortikosteroidne terapije.

Također, primjena terapije dovodi i do redukcije drugih stanja povezanih s prijevremenim rođenjem (intraventrikularne hemoragije, nekrotizirajućeg enterokolitisa, neonatalnog mortaliteta, sistemske infekcije u prvih 48 sati života) što se tumači maturacijom i funkcionalnim sazrijevanjem ne samo stanica plućnog parenhima pod utjecajem kortikosteroida, nego i brojnih drugih tkiva (15).

### **15.1.3. Preporuke za antenatalnu primjenu kortikosteroida**

Antenatalna primjena kortikosteroida preporuča se svim trudnicama koje su između 23. i 34. tjedna trudnoće s povećanim rizikom za prijevremeni porod u idućih tjedan dana. Odabir takve skupine trudnica temelji se na kliničkoj procjeni potrebnog inducirano poroda/carskog reza radi opstetričkih (npr. preeklampsija) ili drugih medicinskih komplikacija trudnoće kao i velike vjerojatnosti za spontani prijevremeni porod (npr. prijevremena ruptura plodovih ovoja) (15).

Ako je porod očekivan idućeg, do maksimalno narednih 7 dana, kortikosteroidna terapija može biti ponuđena u određenim institucijama i trudnicama u 22. tjednu trudnoće uz konzultacije sa specijalistima fetalne medicine i neonatolozima, no u slučaju rođenja djeteta u toj gestacijskoj dobi rizik od komplikacija prematuriteta je izuzetno visok unatoč svim suportivnim i terapijskim mjerama i postupcima (15). Studija Vermont-Oxford ipak je dokazala da je primjena kortikosteroida i u 22. tjednu gestacije dovela do značajne razlike u preživljenju novorođenčadi koja su primila kortikosteroidnu terapiju (38,5%) u odnosu na onu koja ju nisu dobila (17.7%), no preživljenje bez težih komplikacija u prvoj (izloženoj) skupini bilo je samo 4,4%, a u neizloženih jako niskih 1% (15). Također, studije su dokazale da primjena kortikosteroida dovodi do redukcije



drugih stanja povezanih s prijevremenim porodom, no i to ovisi o gestacijskoj dobi. Pokazalo se da dolazi do redukcije pojavnosti intraventrikularne hemoragije (IVH; stupnja III i IV) i periventrikularne leukomalacije (PVL) kod novorođenčadi gestacijske dobi 23 i 24 tjedna, no razlike nije bilo kod novorođenčadi od 22 tjedna gdje se pojava IVH i PVL ne razlikuje značajno između izloženih i neizloženih kortikosteroidima (15). Primjena navedene terapije prije 22. i tijekom 22. tjedna upitne je učinkovitosti jer je u toj fazi razvijeno samo nekoliko primitivnih alveola i primijenjen lijek u toj fazi još uvijek nema ni razvijena vezna mjesta na kojima bi ostvario svoj potencijalni učinak. Isto tako, upitna je i primjena kortikosteroidne terapije nakon 34. tjedna gestacije zbog nedovoljno konzistentnih podataka o njenoj učinkovitosti za koju nema adekvatnih dokaza zbog relativno niskog rizika za razvoj RDS-a nakon navedene dobi, a nedostaju i podaci o dugoročnom učinku terapije na razvoj pluća nakon primjene kortikosteroida u toj kasnijoj gestacijskoj dobi. Različiti su pristupi u smjernicama za antenatalnu primjenu kortikosteroida između stručnjaka stručnih društava koja se bave ovom problematikom. Prema literaturi (15) trudnicama koje imaju zakazan carski rez između 34. i 37. tjedna, a ranije nisu primile terapiju, bilo bi preporučljivo antenatalno primijeniti kortikosteroide kako bi se reducirao rizik od razvoja RDS-a. S trudnicama koje bi carskim rezom trebale roditi kasnije, između 37. i 39. tjedna, može se razgovarati i razmotriti mogućnost antenatalne primjene kortikosteroida, no budući da je u toj dobi rizik od razvoja RDS-a, pogotovo ozbiljnijeg kliničkog tijeka relativno nizak, primjena navedene terapije može se i izostaviti. Za razliku od trudnica kod kojih se očekuje porod carskim rezom i preporuča primjena kortikosteroida čak do 37. tjedna, u trudnica kod kojih se očekuje porod vaginalnim putem antenatalnu primjenu kortikosteroida može se izostaviti već nakon 34. tjedna zbog različitog mehanizma vaginalnog poroda koji sam po sebi ima manju pojavnost RDS-a u odnosu na carski rez. U trudnoća između 34. i 37. tjedna kod kojih je prijevremeni porod upitan (odnosno nije sigurno da će se uopće dogoditi) ne primijenjuju se antenatalno kortikosteroidi zbog

štete koju mogu prouzročiti dugoročno, a u toj dobi je i rizik od razvoja RDS-a relativno nizak (15).

Društvo stručnjaka maternalno-fetalne medicine (Society for Maternal – Fetal Medicine Specialists) predlaže primjenu dvaju doza (inicijalna doza) antenatalnih kortikosteroida (betametazona) svim trudnicama između 34. i 37. tjedna trudnoće koje su u visokom riziku od prijevremenog poroda u narednih 7 dana uz poseban naglasak da se terapija ne primijenjuje prije pojave simptoma prijevremenog poroda (cervikalne dilatacije od minimalno 3 centimetra) (15), a onda kad se simptomi prijevremenog poroda pojave, tolikoza nije indicirana ukoliko je njena jedina svrha odgađanje poroda kako bi se primijenila antenatalna kortikosteroidna terapija.

Američko društvo opstetričara i ginekologa (ACOG) pak smatra da antenatalno kortikosteroide treba primijeniti kod svih žena između 34. i 37. tjedna trudnoće koje su u riziku od prijevremenog poroda u narednih 7 dana, no naglašeno je kako se terapija ne bi smjela primijeniti kod trudnica s korioamnionitisom, a kao i prethodno navedeno društvo smatraju da se tolikolici u slučaju pojave simptoma prijevremenog poroda ne bi trebali davati samo radi odgode poroda i dobivanja na vremenu kako bi se stigli antenatalno primijeniti kortikosteroidi, da se terapija ne bi trebala ponavljati ako ju je trudnica već jednom u ranijoj dobi primila te da treba biti imati na umu potencijalni nastanak hipoglikemije u novorođenčeta čija je majka primila takvu terapiju (16).

NICE smjernice predlažu antenatalnu primjenu kortikosteroida između 34. i 36. tjedna u svih trudnica s prijetećim, dijagnosticiranim, započetim ili planiranim prijevremenim porodom kao i kod onih kod kojih je došlo do prijevremenog puknuća plodovih ovoja (17).

#### 15.1.4. Učinkovitost antenatalne primjene kortikosteroida

- 37. do 40. tjedna

Meta analizom randomiziranih studija iz 2018. godine pokazalo se da antenatalna primjena kortikosteroida (betametazona ili deksametazona) 48 sati prije planiranog carskog reza u dobi većoj od 37 tjedana, u usporedbi s placebo ili bez primjene ikakve terapije, dovodi do redukcije novorođenačkog (respiratornog) morbiditeta:

- prolazne tahipneje novorođenčadi (TTN) - 2,3% s kortikosteroidnom terapijom, 5.4% bez terapije/placebo; RR 0.43, 95% CI 0.29-0.65,
- RDS-a - 2.6 u odnosu na 5.4%; RR 0.48, 95% CI 0.27-0.87
- hospitalizacije u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja - 2.3 u odnosu na 5.1%, RR 0.45, 95% CI 0.22-0.90 (15).

Također, uočena je i smanjena potreba za mehaničkom ventilacijom između dvaju proučavanih skupina (s i bez terapije/placebom), međutim u navedenoj studiji nisu proučavani dugotrajni štetni učinci kortikosteroidne terapije (15).

- 34. do 37. tjedna

Nešto starija meta analiza od prethodne, iz 2016. godine koja je proučavala skupinu trudnica s planiranim carskim rezom između 34. i 37. tjedna i primjenu kortikosteroidne terapije 48 sati prije zahvata pokazala je statistički značajnu razliku u pojavnosti:

- RDS-a težeg kliničkog tijeka - 1.4 u odnosu na 2.3%, RR 0.60, 95% CI 0.24-0.98 i
- prolazne tahipneje novorođenčadi (TTN) - 8.2 u odnosu na 10.9%; RR 0.72, 95% CI 0.50-0.98,

no nije bilo razlike u potrebi za mehaničkom ventilacijom i ukupnoj pojavnosti RDS-a (15). Iz navedenog bismo mogli zaključiti da u slučaju prijevremenog poroda, koji je u opisanim radovima bio planirani carski rez, primjenom kortikosteroida ne dolazi do redukcije broja novorođenčadi koja razvijaju RDS, no značajno se smanjuje broj one novorođenčadi koja ima težak klinički tijek s potencijalno ozbiljnim komplikacijama. Također, primjena kortikosteroida povećala je učestalost pojave neonatalne hipoglikemije koja nastaje kao komplikacija terapije (22.8 u odnosu na 14.2%, RR 1.61, 95% CI 1.16-2.12). U opisanoj studiji (ALPS – Antenatal Late Preterm Steroids Trial) (18) sudjelovale su trudnice s planiranim carskim rezom između 34. i 37. tjedna trudnoće kod kojih je primjenjena kortikosteroidna terapija (dvije injekcije betametazona s razmakom od 24 sata) ili placebo, a tokoliza se nije primjenjivala. Proučavale su se razlike između dvaju skupina u vidu potrebe za primjenom različitih terapijskih postupaka nakon poroda):

- primjena CPAP-a
- primjena visokoprotočne nazalne kanile kroz više od 2 sata
- primjena kisika ( $FiO_2 > 0,30$  kroz više od 4 sata)
- potreba za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom
- primjena mehaničke ventilacije

Proučavajući rezultate, uočena je smanjena potreba za primjenom CPAP-a i nazalne kanile u novorođenčadi koja su antenatalno primila kortikosteroide. Također, smanjena je učestalost prolazne tahipneje novorođenčadi, potrebe za postnatalnom primjenom egzogenog surfaktanta te bronhopulmonalne displazije kao komplikacije RDS-a (15,18).

- s obzirom na vrijeme poroda

Maksimalna učinkovitost postiže se kad do poroda dođe dva do sedam dana od primijenjene terapije, a nepotpuni učinak javlja se kad do poroda dođe za manje od 24 sata od primjene kortikosteroida (15,16). Uočeni su bolji ishodi u novorođenčadi kod koje je porod nastupio prije nego što se stigla primijeniti druga doza terapije (koji su primili samo prvu dozu betametazona) u odnosu na novorođenčad kod koje se terapija uopće nije primijenila.

#### **15.1.5. Potencijalni štetni učinci primjene kortikosteroida nakon 34. tjedna**

Još uvijek nema dovoljno zabilježenih podataka o dugoročnim posljedicama antenatalne primjene kortikosteroida na razvoj središnjeg živčanog sustava u dobi između 34. i 37. tjedna trudnoće. Upravo u tom razdoblju dolazi do razvoja i umnožavanja stanica središnjeg živčanog sustava i eksponencijalnog rasta mozga što potencijalno može biti inhibirano kortikosteroidnom terapijom, čiji efekti dosad nisu dovoljno proučeni i adekvatno opisani (15).

Zabrinutost za potencijalne štetne učinke kortikosteroidne terapije primijenjene nakon 34. tjedna trudnoće proizlazi i iz činjenice da su djeca u dobi između 8 i 15 godina (za koju je evidentirano da su primila antenatalno kortikosteroidnu terapiju) tijekom školovanja postizala lošije rezultate od kontrolne skupine (podaci nisu prikupljeni na temelju standardiziranih postupaka nego na temelju procjene učitelja djece unutar čijih razreda se znalo da postoje oni koju su antenatalno bili izloženi kortikosteroidima) (15), no ASTECS (15,19) istraživanje u kojima su primijenjeni standardizirani testovi za procjenu emocionalnih, bihevioralnih i kognitivnih karakteristika nisu pokazali statistički značajne razlike u akademskom uspjehu skupine djece čije su majke primile betametazon od onih kod koje ta terapija nije primijenjena. Također, nije uočena razlika u neurološkom razvoju takve djece niti je zdravlje (generalno) ispitivane skupine bilo narušeno u odnosu na kontrolnu skupinu; zabilježen je jednak broj infekcija i hospitalizacija radi akutnih stanja (ozljeda) u objema

proučavanim skupinama (19). Usto, nije uočena razlika u incidenciji astme i atopijskog dermatitisa obaju skupina, no treba naglasiti da je za praćenje dugoročnih učinaka nakon osam godina od primjene terapije za istraživanje bilo dostupno samo 51% osmogodišnje djece čije su majke (antenatalno, prije 8 godina) primile betametazon, osim toga – istraživanje je provedeno na samo 190 djece (betametazon) i 217 djece u kontrolnoj skupini (15,19).

Također, najviše razine endogeno produciranog kortizola pojavljuju se netom prije poroda u fazi najintenzivnijeg razvoja mozga i pripreme fetusa za život izvan maternice. Enzim  $11\beta$  hidrosisteroid dehidrogenaza 2 ( $11\beta$ -HSD-2) štiti mozak fetusa od neželjenih učinaka (inhibicija staničnog rasta i umnožavanja) fiziološki visokih razina endogenog kortizola, no nema mogućnost blokiranja štetnih učinaka (egzogenih) kortikosteroida koje antenatalno primi majka (betametazon ili deksametazon) zbog njihove otpornosti na razgradnju ranije spomenutim enzimom  $11\beta$ -HSD-2, a mogu dovesti i do suprafiziološke aktivacije kortikosteroidnih receptora na stanicama mozga fetusa antenatalno (15). Činjenica da se ljudski mozak poveća za 35%, moždana kora udvostruči i mali mozak naraste za 25% upravo u doba između 34. tjedna trudnoće i previđenog termina poroda (15), navodi nas na razmišljanje da je vjerojatnost od nastanka štetnih posljedica na središnji živčani sustav primjenom kortikosteroida u tom razdoblju veća nego u bilo koje drugo gestacijsko doba. Pretpostavka je da njihova primjena dovodi i do disbalansa neuroendokrinog sustava, poremećaja bihevioralnih, kognitivnih i emocionalnih funkcija, kao i povećanja rizika za razvoj kardiovaskularnih, metaboličkih i moždanih poremećaja tijekom života. Studije su također pokazale da antenatalna primjena kortikosteroida dovodi do stanjenja rostralnog dijela moždane kore (15) koja je povezana s potencijalnim afektivnim poremećajima, no s druge pak strane, napravljena su istraživanja koja su nastojala razgraničiti utjecaj antenatalne primjene kortikosteroida od utjecaja prijevremenog poroda i pokazalo se da djeca koja su rođena na termin

bez komplikacija u trudnoći na IQ testiranjima postižu u prosjeku 6-7 bodova bolje rezultate u odnosu na djecu majki koje su bile hospitalizirane radi prijetjećeg prijevremenog poroda, zanimljivo, neovisno o tome jesu li primile kortikosteroidnu antenatalnu terapiju ili ne, što sugerira da su upravo komplikacije vezane uz prijetći prijevremeni porod te koje dovode do određenih kognitivnih promjena kod djece, a da na to ne utječe antenatalna primjena kortikosteroida što je kontradiktorno ranijim opisima učinka antenatalnih kortikosteroida.

Neočekivano, studija ACT (Antenatal Corticosteroid trial) preporučala je sveobuhvatniju antenatalnu primjenu kortikosteroida (20) kod trudnica s prijetćim prijevremenim porodom u srednje i slabije razvijenim državama (latinska Amerika, subsaharska Afrika i Azija) ne bi li smanjile rizik od neonatalnog mortaliteta povezanog s prijevremenim porodom, no iznenađujuće, povećana primjena kortikosteroida ponajviše kod djece koja su rođena kao kasno prijevremena ili terminska novorođenčad, dovela je do porasta neonatalne i perinatalne smrtnosti (mortaliteta), što se pokušava povezati s povećanom učestalošću infekcija i njihovih komplikacija u majki i djece izloženih steroidima koje će se detaljnije istraživati u budućim studijama (20).

Pored dokazanih i ranije opisanih pozitivnih i poželjnih učinaka koje kortikosteroidna terapija primijenjena antenatalno ima na redukciju komplikacija prijevremenog poroda kao što je i RDS, radi još uvijek kontradiktornih rezultata dugoročnog učinka kortikosteroida, važno je kontinuirano istraživati i bilježiti štetne učinke navedene terapije kako bi se njena primjena modificirala i jasnije (preciznije) odredila granica kad ju zaista treba primijeniti, a kad bi ju bilo poželjno izbjegavati te na koji način najuspješnije izbjeći neželjene posljedice prvenstveno na neurološki razvoj novorođenčeta.

### **15.1.6. Primjena kortikosteroida**

Antenatalno se primjenjuje jedan od dva dostupna kortikosteroidna pripravka: deksametazon ili betametazon. Oba su jednako uspješna u stimulaciji maturacije fetalnih pluća i sinteze surfaktanta (15). Terapija betametazonom sastoji se od dvaju doza betametazona od po 12 mg primijenjenih intramuskularno s razmakom između doza od 24 sata što osigurava maksimalnu zauzetost receptora lijekom u ciljnim fetalnim tkivima. Učinci primijenjenih steroida uočavaju se već 12 sati nakon prve doze.

Udvostručenje doze na 24 mg nije pokazalo veću efikasnost od preporučenih 12 mg. Skraćivanje intervala u kojima se daje betametazon eventualno bi osiguralo primjenu obaju doza prije nego što dođe do poroda, no istraživanja nisu pokazala poboljšanje učinkovitosti terapije u slučaju skraćivanja intervala s 24 na 12 sati između dvaju doza. Dapače, u takvoj situaciji došlo je do povećanja incidencije nekrotizirajućeg enterokolitisa što je dosad potvrđeno samo jednom studijom te je potrebno dodatno proučiti učinke skraćivanja intervala primjene kako bi se adekvatnije uočile njegove prednosti ili potencijalna štetnost. Efikasnost intravenske primjene ove terapije još uvijek nije proučavana tijekom trudnoće, no zna se da takva primjena dovodi do brzih oscilacija (porasta i pada) u koncentraciji kortikosteroida u krvi čime efektivnost opada u odnosu na kontinuirane razine kortikosteroida kad se primjene intramuskularno. Iako betametazon ima nisku mineralokortikoidnu aktivnost, hipertenzija trudnice nije kontraindikacija za primjenu ove terapije, a u trudnica s gestacijskim dijabetesom treba oprezno pratiti vrijednosti glikemije nakon primijenjene terapije zbog sklonosti nastanku hiperglikemije kao nuspojave (15).

Deksametazon se primjenjuje četiri puta u dozi od 6 mg, također intramuskularno s razmakom od 12 sati između doza.



Izbjegava se primjena hidrokortizona u navedene svrhe zbog toga što podliježe snažnoj razgradnji putem placentalnih enzima te vrlo malo aktivne supstance dospijeva u fetalnu cirkulaciju, no njegova se primjena može razmatrati onda kad betametazon ili deksametazon nisu na raspolaganju. U tom slučaju, hidrokortizon se primjenjuje u dozi od 500 mg intravenski svakih 12 sati do ukupno 4 doze.

U određenim situacijama razmatra se potreba za ponavljanjem kortikosteroidne terapije (12 mg betametazona jednokratno, ne daje se ponovno dvostruka doza koja je opisana kao inicijalna terapija). Prema smjernicama, ne preporuča se ponavljana (multipla, serijska) primjena kortikosteroidne terapije nakon inicijalne doze jer su istraživanja pokazala da je serijska primjena kortikosteroida dovela do smanjene porođajne težine i opsega glave novorođenčeta ponajviše nakon četvrte ponovljene doze kao i obrnuto proporcionalnog odnosa između broja doza i težine placentе. Iako se pokazalo da ponavljana primjena dovodi do povoljnih učinaka - smanjenja pojavnosti RDS-a (16), smanjenja učestalosti bronhopulmonalne displazije, ozbiljne intraventrikularne hemoragije, nekrotizirajućeg enterokolitisa, sepse, periventrikularne leukomalacije i retinopatije prematuriteta (15), prema jednoj skupini istraživanja pokazalo se da takva primjena potencijalno može dovesti i do težih nuspojava kao što je poremećaj cerebralne mijelinizacije, razvoja pluća te funkcije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, iako u drugim dvjema studijama nije dokazana statistički značajna razlika kontrolne skupine i djece izložene ponavljajućim dozama kortikosteroida u fizičkom ili neurokognitivnom razvoju (16). Također, postoji povećan rizik od razvoja infekcija kod majke kao i supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Stoga se, prema američkom društvu opstetričara i ginekologa (ACOG) jednostruko davanje betametazona (nakon primljene inicijalne doze, 2x12 mg) preporuča kod trudnica koje su u 34. ili nižem tjednu trudnoće kad postoji visok rizik od prijevremenog poroda

u idućih 24 sata do 7 dana, a trudnica je inicijalnu terapiju primila prije više od 14 dana ili prije 28. tjedna trudnoće (16).

Antenatalna primjena kortikosteroida kod većine trudnica ne izaziva teže nuspojave i dobro se podnosi, a u randomiziranim studijama dokazano je da primjena terapije ne povećava rizik od razvoja korioamnionitisa, endometritisa ili smrti majke. Prolazna hiperglikemija može se pojaviti kao nuspojava ove terapije. Unutar prva 24 sata može doći do porasta ukupnog broja leukocita i za 30% te značajnijeg pada broja limfocita što može otežavati postavljanje dijagnoze potencijalne infekcije, no povrat u referentne vrijednosti uočava se kroz 3 dana (15).

### **15.2.Ventilacija pozitivnim tlakom**

- Nazalni kontinuirani pozitivni tlak

Primjenom nCPAP-a prevenira se nastanak kolapsa alveola na kraju ekspirija zbog postojanja pozitivnog tlaka, istovremeno dovodi do stabilizacije prsnog koša te omogućava kontinuiranu izmjenu plinova u plućima (14). U prijevremeno rođene djece s rizikom za razvoj ili razvijenim RDS-om bez zatajenja respiracije, primjena nCPAP-a (putem nosnih nastavaka, nosne maske ili nazofaringealnog tubusa) kao neinvazivne metode ventilacije ima inicijalnu prednost u odnosu na endotrahealnu intubaciju, egzogenu primjenu surfaktanta i mehaničku ventilaciju (14). Razlog tome je što nCPAP ima niži mortalitet te u manjem postotku (u usporedbi s drugim metodama) dovodi do ozbiljnih komplikacija kao što je bronhopulmonalna displazija. Provedena SUPPORT studija (21,22) dokazala je redukciju respiratornog morbiditeta u djece korigirane dobi 18 do 22 mjeseca u kojih je nakon rođenja primjenjivan nCPAP-a u odnosu na mehaničku ventilaciju (intubaciju s/bez surfaktanta), razliku u pojavi neurorazvojnih poremećajima (28% nCPAP, 30% surfaktant/mehanička ventilacija) i smrtnosti među novorođenčadi rođene između 24 i 25 tjedna gestacije (nCPAP 20%, surfaktant/ventilacija 28%) kao i razliku u pojavi BPD i smrtnosti među

novorođenčadi rođene između 24 i 27 tjedna gestacije (nCPAP 48%, surfaktant/ventilacija 51%) (22) te prema svim ovim pokazateljima možemo zaključiti da je rana primjena nCPAP-a u svrhu prevencije RDS-a ili sprječavanja progresije i liječenja RDS-a jednakovrijedna metoda liječenja kao i primjena surfaktanta. SUPPORT studija između ostalog je pokazala i da upravo najveću korist od primjene nCPAP-a imaju upravo nedonošćad rođena između 24 i 25 tjedna gestacije (21,25).

Također, nCPAP se u određenim centrima koristi i nakon ekstubacije zbog smanjenja rizika od reintubacije, smanjuje potrebu za nadoknadom kisika, ali i rizik od apneje te respiratorne acidoze (14). U nekim se slučajevima predlaže rana primjena kofeina (23) (kofein citrata) kao terapije koja poboljšava i osnažuje učinak nCPAP-a kako bi se povećao respiratorni odgovor novorođenčeta na primijenjeni postupak, ali i kako bi se prevenirala pojava najteže komplikacije RDS-a (bronhopulmonalne displazije). Upravo zbog najvećeg rizika od razvoja bronhopulmonalne displazije i uvijek prisutne apneje prematuriteta, profilaktička primjena preporuča se kod novorođenčadi ekstremno niske porođajne težine (<1000 g) radi prevencije intubacije i mehaničke ventilacije ili olakšavanja ekstubacije (14) takve novorođenčadi kod kojih je rana primjena kofeina (tijekom prvog i drugog postporođajnog dana) pokazala statistički značajnu redukciju u pojavnosti bronhopulmonalne displazije u odnosu na novorođenčad koja su profilaksu primila kasnije i onih koja su primila placebo. Iz skupine metilksantina, osim kofeina koristi se i teofilin, no prednost se daje kofeinu zbog duljeg učinka (65 do 100 sati) te pouzdanije enteralne apsorpcije (23). Najčešća nuspojava ove terapije je tahikardija koja se u jednakoj mjeri pojavljuje kod oba primjenjivana lijeka. Ukoliko i nakon primjene nCPAP-a, ne dolazi do normalizacije acidobaznog statusa (pH <7,25) ili postoji povećana potreba za kisikom ( $\text{FiO}_2 > 0,40$ ) indicirana je endotrahealna intubacija i primjena surfaktanta. Nedostatnost nCPAP-a i potreba za drugim terapijskim opcijama je to veća što je gestacijska dob manja te je očekivano povezana s većim morbiditetom i

mortalitetom. Samo primjena nCPAP-a nedovoljna je u čak 43% nedonoščadi rođenih između 25 i 28 tjedna gestacije, a u 21% onih rođenih između 28 i 32 tjedna te u tim slučajevima treba posegnuti za drugim terapijskim postupcima (14).

- Endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija

Činjenica je da danas primjena nCPAP-a daje gotovo jednake rezultate kao dosadašnji zlatni standard (intubacija, mehanička ventilacija i primjena surfaktanta) te da je njegova primjena neposredno nakon rođenja učinkovita i sigurna, no još uvijek postoje slučajevi u kojem nCPAP ne može u potpunosti zamijeniti mehaničku ventilaciju i primjenu surfaktanta (14).

Kao što je u prethodnom poglavlju navedeno, u slučaju nedostatnog i nezadovoljavajućeg odgovora na primjenu manje invazivnih formi ventilacije (nCPAP), javlja se potreba za uključivanjem mehaničke ventilacije u terapijski postupak novorođenčeta s RDS-om. Endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija indicirane su:

- u slučaju pojave respiratorne acidoze,  $\text{pH} < 7,2$  i  $\text{PaCO}_2 > 60\text{-}65$  mmHg
- pojave hipoksemije –  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg unatoč nadoknadi kisika ili kad postoji potreba za  $\text{FiO}_2 > 0,4$
- uslijed pojave teške apneje

Sama primjena ovog terapijskog postupka dodatni je rizični faktor za razvoj bronhopulmonalne displazije kod novorođenčadi s RDS-om (14) zbog volu/barotraume kao i toksičnosti primjenjenog kisika. Iako postoje različiti modaliteti mehaničke ventilacije s ciljem redukcije negativnih učinaka i komplikacija u slučaju neizbježne primjene (ventilacija s kontrolom tlaka, s kontrolom volumena, visokofrekventna ventilacija pozitivnim tlakom) još uvijek nijedan nije pokazao svoju superiornost nad ostalima (ne postoji modalitet prvog izbora). Neovisno o tome za koji se modalitet ventilacije

odlučili, cilj je reducirati rizik od volu/barotraume i toksičnog učinka kisika, a ciljne vrijednosti saturacije (SaO<sub>2</sub>) na pulsnom oksimetru su između 90 i 95%. Inicijalno, najčešće se odabire modalitet sinkronizirane intermitentne ventilacije (14). Tehnika poznata pod akronimom INSURE (24) (intubacija, instilacija surfaktanta i brza ekstubacija uz primjenu nCPAP-a) dokazano je dovela do smanjenja potrebe i trajanja primjene mehaničke ventilacije, a samim time reducira se i pojava nuspojava vezanih uz mehaničku ventilaciju. Nakon ekstubacije, a prije ponovne primjene nCPAP-a, može se upotrijebiti i neinvazivnu nazalnu intermitentnu ventilaciju pozitivnim tlakom (NIPPV) koja ima mogućnost sinkronizacije ventilacije sa spontanim udisajima novorođenčeta te smanjuje rizik od reintubacije (12,14).

### **15.3.Primjena surfaktanta**

Primjena egzogenog surfaktanta dovela je do značajnog smanjenja mortaliteta i respiratornog morbiditeta u nedonoščadi koja su u riziku za razvoj ili su razvila RDS. Najveći broj istraživanja proveden s ciljem usporedbe učinkovitosti primjene surfaktanta i placeba napravljen je između 1980. i 1990. godine gdje se dokazalo da primjenom surfaktanta dolazi do rapidnog poboljšanja oksigenacije i smanjenja potrebe za mehaničkom ventilacijom. Također, u usporedbi s placebom ili bez primjene ikakve terapije surfaktant dovodi do redukcije mortaliteta za čak 40% i 35-60% smanjuje rizik od nastanka pneumotoraksa (14).

Postoje dvije osnovne skupine preparata surfaktanta – prirodni i sintetski. U kliničkim ispitivanjima, učinkovitijim se pokazao ipak prirodni surfaktant uz koji je bila potrebna primjena nešto nižih koncentracija kisika, nižih tlakova na mehaničkoj ventilaciji, smrtnost je bila manja kao i broj komplikacija RDS-a u nedonoščadi (14,24).

Prirodni surfaktant dobiva se iz goveđih ili svinjskih pluća, a nema klinički značajnih razlika između prirodnih preparata dostupnih na tržištu (24). Dobivaju se postupcima mljevenja ili

ispiranja animalnog plućnog tkiva, a pročišćuje se lipidnom ekstrakcijom koja odstranjuje hidrofilne komponente (SP-A i SP-D). Pročišćeni lipidni preparat sadržava SP-B i C, neutralne lipide i površinski aktivne fosfolipide kao što je dipalmitoilfosfatidilkolin koji ima važnu ulogu u redukciji površinske napetosti. Jedini sintetski surfaktant (lucinactant – odobren od FDA 2012. godine) prvi je takav preparat koji je dizajniran kako bi oponašao ulogu endogeno proizvedenog surfaktanta (ponajviše ulogu SP-B) te sadržava fosfolipide (dipalmitoilfosfatidilkolin) (14,24).

Inicijalno bi, kad je riječ o RDS-u, svoj novorođenčadi trebalo omogućiti ranu primjenu CPAP-a (prema smjernicama Američke akademije za pedijatriju), a o endotrahealnoj intubaciji, mehaničkoj ventilaciji i surfaktantu razmišljati ponajprije kad je potreba za kisikom  $FiO_2 > 0,4$  da bi se saturacija  $O_2$  održala iznad 90% i u slučaju pojave teške apneje. Najbolja učinkovitost i korist od ove terapije prisutna je ukoliko se primjeni unutar prvih 30 do 60 minuta od poroda (24).

Kad je riječ o vremenu primjene surfaktanta, istraživanja su pokazala da rana primjena surfaktanta (u prva dva sata nakon poroda) ima prednost u odnosu na kasniju primjenu (više od dva sata nakon poroda) zbog dokazano nižeg mortaliteta i kronične plućne bolesti (14).

Standardna primjena surfaktanta podrazumijeva njegovu endotrahealnu instilaciju putem postavljenog endotrahealnog tubusa u bolusu ili manjim podijeljenim dozama. Zbog potencijalnih komplikacija takvog načina terapije, tijekom vremena razvila se potreba za pronalaskom manje invazivnih metode primjene, a neke od njih su primjena aerosoliziranog/nebuliziranog surfaktanta, primjena surfaktanta preko laringealne maske, faringealna instilacija ili instilacija putem tankih intratrahealnih katetera, međutim ove su metode dosad primijenjivane samo u kliničkim istraživanjima te su još uvijek u razvoju (14). Standardna endotrahealna primjena surfaktanta može biti komplicirana prolaznom opstrukcijom dišnih puteva, padom saturacije krvi kisikom, bradikardijom te promjenama u brzini cerebralnog protoka krvi i moždanoj aktivnosti (14).

Također, primjena surfaktanta može rezultirati vrlo brzim poboljšanjem plućnih volumena, funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i plućne rastezljivosti, a s obzirom na rapidno poboljšanje plućne funkcije, netom nakon davanja surfaktanta treba biti spreman promijeniti zadane postavke na respiratoru kako bi se spriječilo dodatno oštećenje plućnog parenhima (volutrauma i barotrauma, toksičnost kisika) i ekstrapulmonalni prodor zraka.

Ekstubacija se provodi uz poboljšanje plućne funkcije (disanja) kod kojih je potreba za kisikom manja ( $FiO_2 < 0,30$ ) te je arterijski pH  $> 7,25$ , a mehanička ventilacija zamjenjuje se nCPAP-om te se ne primjenjuju dodatne doze surfaktanta. Ukoliko dođe do pogoršanja spontanog disanja, potrebe za  $FiO_2 > 0,40$  ili pH padne ponovno ispod 7,2, pacijenta se reintubira te se primijeni dodatna doza egzogenog surfaktanta (14).

#### **15.4.Potporne mjere**

Primjenom potpornih, odnosno nespecifičnih mjera u skrbi novorođenčeta s RDS-om, nastoji se poboljšati i stabilizirati metabolički i kardiorespiratorni status (14). Takvim postupcima optimizira se kalorijska potreba novorođenčeta kao i potreba za kisikom, ali se pokušava spriječiti nastanak stanja koja su sama po sebi dodatni čimbenik rizika za loš ishod liječenja novorođenčadi, kao što su volumno preopterećenje i sistemska hipotenzija. Posebnu pažnju treba posvetiti adekvatnoj nutritivnoj potpori koja je ključna za zadovoljavanje metaboličkih potreba i rasta (14).

Neke od potpornih mjera su osiguravanje termoneutralne okoline (kako bi se smanjila potrošnja kisika i kalorijska potreba novorođenčeta), u početku održavanje blago negativnog balansa vode (tekućine) iz razloga što kod nedonoščadi postoji određen volumen retinirane tekućine, a prekomjerna hidracija čak može povećati rizik od perzistentnog duktusa arteriosusa, nekrotizirajućeg enterokolitisa i bronhopulmonalne displazije (14). U ranim fazama RDS-a u gotovo sve nedonoščadi dolazi do pojave sistemske hipotenzije s neadekvatnom perfuzijom tkiva,

stoga bi tlak krvni tlak trebao biti kontinuirano monitoriran ili neinvazivno ili putem intravaskularnog katetera. Nutritivna potpora trebala bi osigurati potrebe bazalnog metabolizma, termoregulacije i rasta koja se najčešće primjenjuje parenteralno (pogotovo kod nedonošadi izuzetno niske porođajne težine, <1500 grama). Neizostavan postupak je i adekvatna toaleta dišnih puteva (12) nedonošadi na neinvazivnoj i invazivnoj ventilaciji, aspirira se se u kratkom vremenskom periodu i kad za to postoji opravdana potreba kako bi se izbjegla pojava bradikardije, pogoršanje oksigenacije ili krvarenja.

### **15.5. Komplikacije terapijskih postupaka**

Primjenom antenatalnih kortikosteroida ili egzogenog surfaktanta došlo je do značajne redukcije mortaliteta i morbiditeta povezanih s RDS-om, no treba naglasiti da se komplikacije kao i smrtni ishodi još uvijek pojavljuju (14).

Komplikacije mogu biti posljedica terapijskih intervencija koje podrazumijevaju primjenu arterijskih katetera, nadomjesne terapije kisikom, ventilacije pozitivnim tlakom te postavljanjem endotrahealnog tubusa (14). Najčešća komplikacija koja se pojavljuje prilikom postavljanja endotrahealnog tubusa je preduboko postavljanje kad se tubus nađe (češće) u glavnom desnom bronhu koji dovodi do hiperinflacije ventiliranog plućnog krila, a pojave atelektaza u neventiliranom krilu uz naglasak da hiperinflacija povećava rizik od ekstrapulmonalnog prodora zraka (14).

Ekstrapulmonalni prodori zraka su česte i akutne komplikacije RDS-a koje se pojavljuju kao posljedica rupture prekomjerno dilatiranih alveola i mogu se pojaviti spontano, no češće nastaju kao posljedica ventilacije pozitivnim tlakom. Zrak iz rupturiranih alveola širi se perivaskularnim vezivnim tkivom i može se pomicati prema hilusima s posljedičnim razvojem pneumomediastinuma, u pleuralni prostor stvarajući sliku pneumotoraksa, a rjeđe može prodrijeti



i do perikardijalne ili peritonealne šupljine i supkutanog prostora s razvojem pneumoperikardija, supkutanog emfizema ili pneumoperitoneuma (14).

## **16. Rasprava**

Prema podacima iz američke literature iz 2013. godine, respiratorni distres pojavljuje se u otprilike 7% novorođenčadi, dok RDS pogađa oko 1% ukupnog broja novorođenčadi (ponajprije nedonoščadi) (24), a uzrokuje oko 860 smrti godišnje (u SAD-u).

S obzirom na veliki broj potencijalnih uzroka respiratornog distresa, od kojih je jedan i RDS, na ovom ću se mjestu osvrnuti na spektar diferencijalnih dijagnoza zbog važnosti ranog prepoznavanja stvarnog uzroka respiratornog distresa i primjenjivanja adekvatnih terapijskih i dijagnostičkih postupaka kako bi se izbjegao letalan ishod ili barem smanjio njegov rizik te kako bi se pravovremenim liječenjem prevenirao nastanak velikog broja mogućih komplikacija koje imaju značajan utjecaj na smanjenje kvalitete života.

Prvi znak respiratornog distresa pojava je tahipneje (frekvencija disanja  $> 60/\text{min}$ ) i drugih znakova otežanog disanja (korištenje pomoćne respiratorne muskulature, širenje nosnih krila, retrakcija interkostalnih prostora, kimanje glavicom, stenjanje, ekspiratorni zvižduci...) uz koje mogu biti prisutne hipotermija, hipoglikemija, smanjen apetit (otežano hranjenje), a u ekstremnim situacijama letargija i cijanoza. Detaljna anamneza i temeljit fizikalni pregled ključni su u prepoznavanju respiratornog distresa kao i njegovog potencijalnog uzroka. S obzirom na velik broj potencijalnih uzroka koji se mogu klinički manifestirati sličnim, ranije opisanim simptomima osim anamneze i fizikalnog pregleda, početnu procjenu treba nadopuniti nalazima (24):

- kompletne krvne slike – leukocitoza i/ili skretanje u lijevo može govoriti u prilog infekcije ili stresa, neutropenija u prilog bakterijske infekcije, nizak hemoglobin – anemija, visok hemoglobin – policitemija, niski trombociti - sepsa
- hemokulture – eventualna dijagnoza bakterijemije (sepsa)
- C reaktivnog proteina – <10 mg/L s 94% negativnom prediktivnom vrijednošću isključuje sepsu kao uzrok respiratornog distresa kad se uzorkuje 24 do 48 sati od poroda
- plinske analize arterijske krvi – daje podatke o stupnju hipoksemije, hiperkapnije i acidobaznog statusa (pH krvi)
- glukozom u krvi – hipoglikemija može biti uzrok, ali i simptom respiratornog distresa, stoga ju je ovim nalazom potrebno potvrditi ili isključiti
- pulsne oksimetrije – detektira hipoksiju i omogućava procjenu potrebne nadoknade kisika
- radiogramom grudnih organa – pomaže diferencirati različite tipove respiratornog distresa

Učestalost pojedinih uzroka respiratornog distresa mijenja se ovisno o gestacijskoj dobi pa tako u nedonoščadi prvo treba pomisliti na RDS, u prenešene novorođenčadi na aspiraciju mekonija, a kod kasno prijevremene ili terminske novorođenčadi na prolaznu tahipneju novorođenčeta (TTN) (24,26). Sve potencijalne uzroke mogli bismo rasčlaniti na one plućne – već spomenute RDS, TTN i aspiraciju mekonija, zatim pneumotoraks, perzistentnu plućnu hipertenziju (PPHN), plućnu hipoplaziju, traheozofagealnu fistulu, dijafragmalnu herniju te lobarni emfizem; infektivne – pneumoniju, sepsu i meningitis, a od ostalih treba spomenuti kongenitalne srčane greške, hipoglikemiju, policitemiju ili anemiju, atreziju hoana, hidrocefalus, intrakranijalnu hemoragiju, poremećaj frekvencije disanja radi majčine ovisnosti o narkoticima tijekom trudnoće te metaboličke bolesti, ali i rijetke genetske poremećaje sinteze surfaktanta (24,26).

TTN pojavljuje se kod 5-6/1000 novorođenčadi, a zanimljivo je da se češće pojavljuje u trudnoća majki oboljelih od astme te je i sama novorođenčad koja preboli TTN u većem riziku za razvoj astme u djetinjstvu od ostatka populacije. TTN se pojavljuje kao rezultat odgođene reapsorpcije alveolarnog transudata, a najčešće nakon poroda carskim rezom, gestacijske dobi < 38 tjedana, muškog spola, makrosomije te niske porođajne težine, ali i šećerne bolesti majke. Iako je i u ovoj skupini uočen blaži nedostatak surfaktanta, njegova nadoknada nije indicirana. Pojavljuje se oko 2 sata nakon poroda i može perzistirati do 72 sata. Disajni šum može biti uredan, a može se pojaviti tiho stenjanje kao znak blagog respiratornog distresa. Na radiogramu grudnih organa vide se specifične promjene, prema literaturi "*wet silhouette*" pojačano nakupljanje tekućine u horizontalnim fisurama. U većini slučajeva radi se o samoograničavajućem stanju u kojem ključnu ulogu ima kontrola unosa tekućine, uz povremenu potrebu za nadoknadom kisika, a najčešće se u liječenju koriste samo suportivne mjere i novorođenče se nekoliko dana zadržava na promatranju dok se ne isključe drugi potencijalni uzroci (RDS ili pneumonija) (24,26).

Drugi uzrok respiratornog distresa po učestalosti je RDS za koji je već spomenuto da se pojavljuje kod nedonoščadi obrnuto proporcionalno gestacijskoj dobi. Simptomi se pojavljuju gotovo odmah nakon poroda – tahipneja, stenjanje, širenje nosnih krila itd. uz tipičan nalaz na radiogramu grudnih organa s difuznim retikulogranularnim crtežom i slikom mliječnog stakla te zračnim bronhogramima, ali i smanjenim plućnim volumenom. Plinskom analizom arterijske krvi uočavaju se hipoksemija i acidoza. Simptomi se obično pogoršavaju prvih 12 do 24 sata. Različiti dostupni terapijski postupci indicirani su ovisno o kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i nalazu radiograma grudnih organa. Novorođenčad brzo nakon rođenja počinje sama endogeno producirati surfaktant, stoga se uz primijenjenu terapiju klinička slika poboljšava između 72 i 96 sati od rođenja (24,26).

Mekonijska plodova voda pojavljuje se u oko 5-30% terminskih i prenešenih trudnoća uslijed fetalnog distresa (hipoksije), a sindrom aspiracije mekonija u oko 2-10% takvih trudnoća. Respiratorni distres koji se uočava kod novorođenčadi netom nakon poroda obično je znak opstrukcije dišnih puteva, za razliku od odgođenog respiratornog distresa (za nekoliko sati) koji je znak kemijskog pneumonitisa i/ili infekcije. Rizični čimbenici su već navedena prenešenost, fetalni distres, muški spol, oligohidramnion te Apgar < 7. Svu novorođenčad rođenu iz trudnoća s mekonijskom plodovom vodom treba pratiti 12 do 24 sata nakon poroda kod kojih bilo koji znak respiratornog distresa (tahipneja, stenjanje, interkostalne retrakcije, cijanoza) može biti znak razvoja sindroma aspiracije mekonija, no ipak se većina novorođenčadi oporavlja tijekom 2 do 3 dana uz suportivne mjere, ali progresijom bolesti ipak može doći do potrebe za endotrahealnom intubacijom i mehaničkom ventilacijom (24,26).

Težak oblik respiratornog distresa može biti uzrokovan i bakterijskom pneumonijom koja se može pojaviti kao oblik ascendentne infekcije uz razvijeni korioamnionitis ili kao postanatalno stečena infekcija. Rizični faktori su prolongirana ruptura plodovih ovoja, nedonošenost te bakterijske infekcije majke, ali je povezana i s gestacijskom dobi i porođajnom masom. Može se pojaviti i sekundarno, kao posljedica invazivne mehaničke ventilacije (češće u nedonoščadi kod koje se primjenjuje dugotrajna mehanička ventilacija). Rana pneumonija nastaje između prvog i trećeg dana života i najčešće je posljedica ascendentne infekcije ili aspiracije inficirane plodove vode. Kasna pneumonija razvija se obično nakon otpuštanja novorođenčeta iz bolnice (5-14 dana). Dijagnoza se potvrđuje laboratorijskim nalazima i radiogramom grudnih organa, a prema WHO-u preporuča se primjena ampicilina i gentamicina ponajprije da se obuhvate najčešći uzročnici (beta hemolitički streptokoki grupe B i *Escherichia coli*) uz primjenu suportivnih mjera (termoregulacije, nadoknade kisika, prevencije hipoglikemije i nutritivne potpore) (24,26).

U slučaju respiratornog distresa treba pomisliti i na pneumotoraks koji se može pojaviti spontano ili u sklopu infekcije, aspiracija ili ventilacijske barotraume. Dijagnoza se potvrđuje radiogramom grudnih organa, a novorođenčad koja izražava simptome respiratornog distresa zahtijeva nadoknadu kisika i praćenje (24,26).

Perzistentna plućna hipertenzija (PPHN) dijeli se na primarnu ili sekundarnu (najčešće kao posljedice RDS-a, kongenitalne dijafragmalne hernije sindroma aspiracije mekonija ili pneumonije). PPHN posljedica je neadekvatne prilagodbe na tranziciju novorođenčeta s intrauterinog na ekstrauterini život gdje ne dolazi do očekivanog pada otpora u plućnoj cirkulaciji s posljedičnim desno-lijevim pretocima kroz otvoreni foramen ovale i duktus arteriosus i posljedične hipoksije. Rizični čimbenici su šećerna bolest majke, crna rasa, porod carskim rezom, pretilost majke te primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina tijekom trudnoće. U slučaju pojave simptoma respiratornog distresa (najčešće unutar prva 24 sata) sa sumnjom na PPHN potrebno je ehokardiografski potvrditi postojanje povišenog tlaka unutar plućne cirkulacije, auskultatorno se čuje naglašen drugi srčani ton, a moguća je i prisutnost sistoličkog šuma. Na radiogramu grudnih organa vidi se uvećana sjena srca. Simptomi se ublažavaju netom nakon početka nadoknade kisikom, a ukoliko se nadoknadom kisika ne postiže adekvatna oksigenacija indicirana je endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija, a razmatra se i primjena inhalacija dušičnog oksida i inotropne potpore (24,26).

Kongenitalne srčane greške pojavljuju se u 1% novorođenčadi i mogu se javiti u bilo kojoj gestacijskoj dobi - jedna četvrtina zahtijeva kirurški zahvat unutar prve godine života, a jedna četvrtina nažalost ne preživi tijekom prve godine (24,26). Najvažniji rizični faktor jesu genetski poremećaji (pozitivna obiteljska anamneza). Novorođenčad s kongenitalnim srčanim greškama najčešće se prezentira pojavom cijanoze koja je disproporcionalna respiratornom distresu.

Auskultacijom srca može se čuti šum, a uoče li se smanjena amplituda femoralnih pulsacija i smanjen arterijski tlak na donjim ekstremitetima treba pomisliti na koarktaciju aorte. Primjena kisika neće dovesti do poboljšanja saturacije krvi kisikom. Dijagnoza se postavlja na temelju elektrokardiograma uz nalaz radiograma grudnih organa i kliničke slike, a potvrđuje se ehokardiografijom (24,26).

Naravno, ranije su bili nabrojani mnogobrojni, puno rjeđi uzroci respiratornog distresa čiji bi opis premašivao doseg teme ovog diplomskog rada, stoga su spomenute kako bi se naglasilo da unatoč njihovoj rijetkoj pojavi treba biti spreman razmišljati u tom smjeru ukoliko se dijagnostičkim postupcima i pregledom isključe ovi dosad opisani češći uzroci.

## **17. Zaključak**

Kao što je već spomenuto prema dostupnim podacima iz literature, respiratorni distres pojavljuje se u oko 7% novorođenčadi, a vodeći uzrok respiratornog distresa u najosjetljivijoj skupini novorođenčadi (nedonoščadi) jest upravo respiratorni distres sindrom (RDS). S obzirom na to da se pojavljuje već u prvim minutama života s brзом progresijom i nastupom respiratorne insuficijencije potrebno je poznavati i na vrijeme prepoznati kliničku sliku RDS-a kako bi se postavila ispravna dijagnoza i započelo liječenje u blažim oblicima primjenom nCPAP-a, a u težima primjenom egzogenog surfaktanta i mehaničke ventilacije kako bi se zaustavila progresija bolesti, poboljšalo stanje djeteta, ali i spriječio nastanak bronhopulmonalne displazije kao kronične komplikacije ove bolesti koja značajno smanjuje kvalitetu života djeteta. Kontinuiran porast broja prijevremeno rođene djece u posljednjih tridesetak godina dodatno naglašava važnost razvoja i razumijevanja prednosti i mana antenatalne primjene kortikosteroida koja je zasad jedini oblik moguće prevencije RDS-a s obzirom na to da još uvijek nisu poznati svi uzroci, odnosno mehanizmi nastanka prijevremenih poroda.

## 18. Sažetak

Respiratorni distres sindrom, od ranije poznat pod nazivom hijalinomembranska plućna bolest/ plućna hiposurfaktoza, klinički je sindrom obilježen međudjelovanjem strukturne nezrelosti pluća i nedostatka plućnog surfaktanta najčešće kao posljedice nedonošenosti. Klinički se manifestira već u prvim minutama života pojavom tahipneje, korištenjem pomoćne respiratorne muskulature, širenjem nosnih krila, kimanjem glavice, inspiratornim retrakcijama međurebrenih prostora, sternuma i ksifoida, juguluma i supraklavikularnih jama uz istovremeno izbočenje meke trbušne stijenke, a progresijom dolazi do cijanoze. Potvrđuje se laboratorijskim nalazima te specifičnim promjenama na radiogramu grudnih organa. Prevencija podrazumijeva prepoznavanje znakova prijetjećeg prijevremenog poroda unutar 24 sata do 7 dana i antenatalne primjene kortikosteroida (betametazona) između 23. i 34. tjedna gestacije kako bi se potaknula maturacija pneumocita tipa II i sinteza surfaktanta. Ukoliko ipak dođe do prijevremenog poroda, a ne stigne se antenatalno primijeniti kortikosteroidnu terapiju, u prijevremeno rođene djece s rizikom za razvoj ili razvijenim RDS-om bez zatajenja respiracije, primjena nCPAP-a kao neinvazivne metode ventilacije ima inicijalnu prednost u odnosu na endotrahealnu intubaciju, egzogenu primjenu surfaktanta i mehaničku ventilaciju. S pogoršanjem stanja, potrebom za većom udisajnom frakcijom kisika i razvojem respiratorne acidoze ili teške apneje javlja se potreba za primjenom mehaničke ventilacije i egzogenog surfaktanta. Osim RDS-a, uz pojavu navedenih simptoma treba isključiti i druge potencijalne uzroke respiratornog distresa kao što su TTN, bakterijska pneumonija, pneumotoraks, PPHN, sindrom aspiracije mekonija te kongenitalne srčane greške.

**Ključne riječi:** respiratorni distres sindrom, surfaktant, pneumociti tipa II, prijevremeni porod, antenatalna primjena kortikosteroida, nCPAP, mehanička ventilacija



## 19. Summary

Respiratory distress syndrome, formerly known by the name of hyaline membrane disease is a syndrome characterised by the interaction of structural immaturity of the lungs and the lack of surfactant, which is most commonly the consequence of prematurity. Clinical manifestations occur within the very first minutes after labour and include tachypnea, activation of accessory respiratory muscles, widening of nose wings, head nodding, inspiratory retractions of intercostal spaces, sternum and xiphoid, with simultaneous protrusion of the abdominal wall and further progression leading to cyanosis. The diagnosis is confirmed by laboratory blood tests and specific radiographic changes on the chest x-ray. Prevention refers to prompt recognition of the signs indicative of potential premature labour within a timeframe between 1 and 7 days, and antenatal application of corticosteroids between 23<sup>rd</sup> and 34<sup>th</sup> week of gestation with the purpose of pneumocytes type 2 maturation induction and surfactant production. However, if preamature labour does indeed occur and antenatal corticosteroids have not been timely applied in premature newborns with the risk of developing RDS, or already developed RDS without respiratory failure, the application of nCPAP as a non-invasive method of ventilation has initial advantage in comparison to endotracheal intubation, exogenous application of surfactant and mechanical ventilation. With worsening of the condition, the needs of greater inspiratory oxygen fraction and the onset of respiratory acidosis or severe apnoea, an indication for mechanical ventilation and exogenous surfactant application arises. Aside from the RDS, some other potential causes of respiratory distress should be excluded such as TTN, bacterial pneumonia, pneumothorax, PPHN, meconium aspiration syndrome and congenital heart defects, since their symptoms might resemble to those of the RDS.

**Key words:** respiratory distress syndrome, surfactant, pneumocytes type 2, premature labour, antenatal corticosteroid therapy, nCPAP, mechanical ventilation

## 20. Literatura

1. Respiratory Distress Syndrome: Brighter Prospects for Premature Babies. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Internet]. Nhlbi.nih.gov. 2019. [Preuzeto: 8.4.2019]. Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/news/2011/respiratory-distress-syndrome-brighter-prospects-premature-babies>
2. Avery ME. Surfactant Deficiency in Hyaline Membrane Disease; The Story of Discovery. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 01.04.2000.; [Preuzeto: 8.4.2019]. 2000;161(4)
3. Nagendra K, Wilson CG, Ravichander B, Sood S Mrs, Singh SP. Incidence and Etiology of Respiratory Distress in Newborn. *Med J Armed Forces India* [Internet]. [Preuzeto: 8.4.2019]. 1999.;55(4):331-333. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531936/>
4. Intensive Care Nursery House Staff Manual. Respiratory Distress Syndrome (RDS) [Internet]. 2004. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center. Ucsfbenioffchildrens.org. 2019. [Preuzeto 5.4.2019.]. Dostupno na: [https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/25\\_RDS.pdf](https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/25_RDS.pdf)
5. Anadkat JS, Kuzniewicz MW, Chaudhari BP, Cole FS, Hamvas A. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *Journal of Perinatology*. [Internet] 5.1.2012; [Preuzeto: 20.2.2019]. 2012.;32:780-785. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3461404/>
6. Condo V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellu R, Zanini R, Bulfoni C, Parazzini F, Mosca F. Neonatal Respiratory Distress syndrome: are the risk factors same in the preterm and term infants?. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2.8.2016.; [Preuzeto: 20.2.2019]. 2017; 30(11):1267-1272. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27399933>

7. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 12<sup>th</sup> edition. Baltimore: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins; 2012.; 202-207
8. Respiratory System Development - Embryology [Internet]. Embryology.med.unsw.edu.au. 2019. [preuzeto 15.1.2019.]. Dostupno na: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Respiratory\\_System\\_Development](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Respiratory_System_Development)
9. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. U: UpToDate, Garcia-Prats Ja, ed. UpToDate [Internet]; 2018. [Preuzeto 17.1.2019.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?search=.%20Pathophysiology,%20clinical%20manifestations,%20and%20diagnosis%20of%20respiratory%20distress%20syndrome%20in%20the%20newborn&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?search=.%20Pathophysiology,%20clinical%20manifestations,%20and%20diagnosis%20of%20respiratory%20distress%20syndrome%20in%20the%20newborn&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
10. Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy. Chest Journal [Internet]. 3./2007.; [Preuzeto 20.3.2019.] 2007;131(5): 1577-1582. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494810>
11. Noguee LM, Gower A. Genetic disorders of surfactant dysfunction. U: UpToDate, Mallory GB, ed. UpToDate [Internet]; 2018 [citirano 17.3.2019.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/genetic-disorders-of-surfactant-dysfunction?search=Genetic%20disorders%20of%20surfactant%20dysfunction&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/genetic-disorders-of-surfactant-dysfunction?search=Genetic%20disorders%20of%20surfactant%20dysfunction&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
12. Habjanec A. Nove smjernice u liječenju respiratornog distres sindroma. Zbornik radova za medicinske sestre.[Internet]. [preuzeto 20.3.2019.].2018.; XXXV seminar: 53-65.Dostupno na: <http://www.hpps.com.hr/sites/default/files/Dokumenti/2018/sestre/Ses%209.pdf>

13. Martin R. Overview of neonatal respiratory distress: Disorders of transition. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, ed. UpToDate [Internet]; 2018. [Preuzeto 20.1.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neonatal-respiratory-distress-disorders-of-transition>
14. Martin R. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, ed. UpToDate [Internet]; 2018 [Preuzeto 20.1.2019.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants?search=Prevention%20and%20treatment%20of%20respiratory%20distress%20syndrome%20in%20preterm%20infants&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants?search=Prevention%20and%20treatment%20of%20respiratory%20distress%20syndrome%20in%20preterm%20infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
15. Lee MJ, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. U: UpToDate, Lockwood CJ, Martin R, ed. UpToDate [Internet]; 2018 [citirano 20.1.2019.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants?search=Antenatal%20corticosteroid%20therapy%20for%20reduction%20of%20neonatal%20respiratory%20morbidity%20and%20mortality%20from%20preterm%20delivery&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants?search=Antenatal%20corticosteroid%20therapy%20for%20reduction%20of%20neonatal%20respiratory%20morbidity%20and%20mortality%20from%20preterm%20delivery&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
16. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol 2017; 130:e102. Potvrđeno 2018. (interim update).

Dostupno na: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Antenatal-Corticosteroid-Therapy-for-Fetal-Maturation?IsMobileSet=false>

17. Recommendations. Preterm labour and birth. Guidance NICE [Internet]. Nice.org.uk. 2019. [Preuzeto 15.5.2019].

Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/recommendations>

18. Gyamfi Bannerman C, Thom EA, Blacwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, et al. Antenatal Betamethasone for Woman at Risk for Late Preterm Delivery. *N Eng J Med*. [Internet]. 2016. [Preuzeto 20.4.2019.]. 7.4.2016.:374(14):1311-1320.

Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516783>

19. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. [Internet]. 19.2.2013. [Preuzeto 5.4.2019.]; 2013.;98(3):195-200.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23424017>

20. Klein K, McClure EM, Colaci D, Thorsten V, Hibberd PL, Esamai F, Garces A, Patel A, Saleem S, Pasha O, Chomba E et al. The Antenatal Corticosteroids Trial (ACT): a secondary analysis to explore sitedifferences in a multi-country trial. *Reproductive Health*. [Internet]. 24.3.2016. [Preuzeto 20.1.2019.]; 2016.;13:64. Dostupno na: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878061/pdf/12978\\_2016\\_Article\\_179.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878061/pdf/12978_2016_Article_179.pdf)

21. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, Gantz MG, Laptook AR et al. Respiratory Outcomes of the Surfactant Positive Pressure and Oximetry

- Randomized Trial (SUPPORT). *The Journal of Pediatrics*. [Internet]. 8.4.2014. [Preuzeto 5.3.2019.]; 2014.;165(2):240-249.
- Dostupno na: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(14\)00194-2/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(14)00194-2/fulltext)
22. Carlo WA, Polin RA. Respiratory Support in Preterm Infants at Birth. *Pediatrics* [Internet]. 30.12.2013.; [Preuzeto 5.4.2019.]; 2014;133;171.
- Dostupno na: <https://pediatrics.aappublications.org/content/133/1/171>
23. Martin R. Management of apnea of prematurity. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, Mallory GB, ed. UpToDate [Internet]; 2018. [Preuzeto 20.1.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
24. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn Respiratory Distress. *American Family Physician*. [Internet]. 1.12.2015.; [Preuzeto 5.4.2019.]; 2015.;92(11):994-1002. Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2015/1201/p994.html>
25. Polin RA, Carlo WA. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics* [Internet]. 30.12.2013.; [Preuzeto 5.4.2019.];2014.;133(1):156-163.
- Dostupno na: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/133/1/156.full.pdf>
26. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Pediatric Respiratory Reviews*. [Internet]. 2013. [preuzeto 5.4.2019.]; 2013.;14(1);29-37.
- Dostupno na: <https://pedsinreview.aappublications.org/content/35/10/417>

## **21. Životopis**

Dragana Marušić rođena je 7. siječnja 1995. godine u Rijeci, u Republici Hrvatskoj. Nakon završene osnovne škole, u istom gradu upisuje opći smjer u Prvoj Sušačkoj Hrvatskoj Gimnaziji, a po završetku gimnazijskog programa 2013. godine polaže ispite državne mature te iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, smjer Medicina čiji je redoviti student bila svih 6 godina (od 2013. do 2019. godine).

Tijekom osnovne i srednje škole te prve godine fakultetskog obrazovanja bavila se atletikom te bila državna prvakinja i članica hrvatske atletske kadetske i juniorske reprezentacije.

Od stranih jezika tečno govori engleski, a posjeduje i osnovno znanje španjolskog i njemačkog jezika.